

ДИНАМИКА ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ НООТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

Т.А. Рогачева, Т.С. Мельникова

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения высокая частота психических расстройств при эпилепсии, в структуре которых значительное место занимает дефицит когнитивного функционирования [3, 10–16]. Среди когнитивных нарушений на первый план выступают изменения мнестической деятельности, внимания, явления истощаемости психических функций в виде снижения работоспособности, спада психической продуктивности.

Одним из основных направлений терапии указанных нарушений является применение препаратов, оказывающих активирующее влияние на интегративные механизмы мозга – нейрометаболические стимуляторы. Ноотропы имеют множественные точки приложения, вовлекая в механизм своего действия большое количество анатомо-функциональных систем – нейротрансмиттерные, сосудистые, метаболизм клетки, реологические и т. д.

Несмотря на многочисленные данные, касающиеся показаний к применению препаратов данного класса, а также механизмов их действия [1, 4–10, 15–16], до сих пор в клинической нейрофизиологии не удается преодолеть фактор индивидуализированности ЭЭГ-реакций на ноотропы, выявить закономерности динамики электроэнцефалографических параметров под влиянием ноотропных средств, обнаружить маркеры-предикторы эффективности терапии.

Целью исследования явилось выяснение влияния деанол ацеглумата¹ на динамику ЭЭГ показателей у больных эпилепсией.

Материал и методы исследования

Проведено исследование биоэлектрической активности головного мозга 53 больным эпилеп-

сией на стадии ремиссии припадков. Средний возраст обследуемых составил $29,5 \pm 3,1$ лет. В соответствии с современными диагностическими критериями эпилепсии и эпилептических припадков, больные разделены на пациентов с симптоматической, в том числе условно симптоматической парциальной эпилепсией ($n=30$) и идиопатической генерализованной эпилепсией ($n=23$). Диагноз симптоматической эпилепсии был верифицирован данными КТ и МРТ исследований. Средняя длительность заболевания до наступления ремиссии припадков составила $7,5 \pm 3,1$ лет. На момент исследования продолжительность ремиссии в среднем составляла $4,8 \pm 1,7$ года.

Из 53 обследованных, 42 человека принимали антиконвульсивную терапию, 11-и пациентам терапия была завершена. В клинической картине у всех испытуемых присутствовали признаки астенического симптомокомплекса – прежде всего вялость, слабость, истощаемость, снижение работоспособности, концентрации внимания, памяти. Деанол ацеглумат (торговое название – нооклерин) назначался в течение 30 дней в дозе 10 мл в сутки в два приема (по одной чайной ложке два раза в день, одна чайная ложка содержит 1 г препарата). ЭЭГ обследование проводилось до назначения препарата (0 день), через 4 часа после приема первой дозы, на 14 и 30 дни терапии.

Запись ЭЭГ осуществляли с помощью аппаратно-программного комплекса для топографического картирования электрической активности мозга «НЕЙРО-КМ» (Россия) с полосой пропускания от 0,5 до 35 Гц при постоянной времени 0,3 сек.

Запись ЭЭГ проводили монополярно, по международной системе 10/20%, от симметричных корковых зон – фронтальных (F3, F4), центральных (C3, C4), теменных (P3, P4), затылочных (O1, O2), передних – F7, F8, средних – T3, T4 и задних височных – T5, T6. Референтным электродом служили объединенные ушные клипсы.

Частотно-амплитудные характеристики и топографическое распределение ритмов ЭЭГ определяли

¹ Деанол ацеглумат (регистрационный № 000665/01-2001) – новый отечественный препарат, позиционированный как церебропротективное средство с отчетливым ноотропным и психогармонизирующим действием (2003). Препарат по своей химической структуре близок к естественным метаболитам головного мозга (ГАМК, глутаминовая кислота).

с помощью спектрального анализа ЭЭГ методом быстрого преобразования Фурье при усреднении не менее 30 эпох по 2 сек. с последующим картированием по системе «BRAINSYS» (Россия). Оценивали индекс реактивности ЦНС на препарат, как разницу между показателем спектральной мощности (СМ) ритмов ЭЭГ после курсовой терапии и показателями фона. Учитывая, что изменения параметров ЭЭГ могут быть разнонаправленными в отдельных диапазонах, что ведет к нивелированию результирующего показателя, для оценки динамики структуры основного ритма (альфа ритма) под влиянием препарата, был проведен анализ – ЭЭГ при квантовании по 1 Гц.

Для оценки достоверности изменений применялся критерий Стьюдента. При сравнении СМ ЭЭГ двух групп осуществлялось приведение к нормализованному типу через L_n с последующим вычислением t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования

Визуальный анализ фоновой структуры ЭЭГ позволил выделить три группы: условная «норма» (I группа); десинхронизированный тип ЭЭГ (II группа); резко выраженные изменения в виде синхронизации и дизритмии с разрядными и локальными изменениями (III группа). На рис. 1 приведена диаграмма % соотношения типов ЭЭГ у выделенных трех групп больных. У 24% фоновая ЭЭГ была без выраженных патологических знаков, у 35% – доминировала низко амплитудная дизритмия десинхронизированного типа, а наибольшую группу (41%) составляли больные, ЭЭГ которых характеризовалась нарушениями в виде усиления гиперсинхронизации и наличия разрядной активности, высоко амплитудной дизритмии тета- и дельта- волн, очаговой медленно волновой активности.

Отличительные особенности спектрального анализа фоновой ЭЭГ больных представлены на рис. 2. Как свидетельствуют представленные данные, у больных I группы выявляется четкое доминирование альфа-полосы с низкой представленностью остальных ритмов. Индекс альфа-ритма в левом полушарии выше, что свидетельствует об изменении межполушарного баланса с более значительным снижением функционального состояния

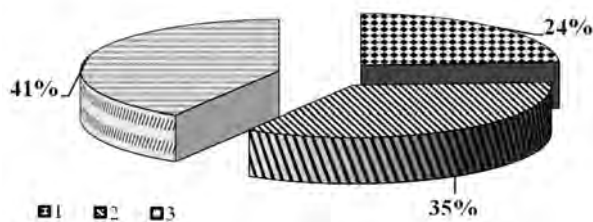


Рис. 1. Процентное соотношение типов ЭЭГ у трех групп больных эпилепсией в период ремиссии припадков

Примечания: 1 – условная «норма»; 2 – десинхронизированный тип ЭЭГ; 3 – резко выраженные изменения в виде синхронизации и дизритмии с разрядными и локальными изменениями.

левой гемисферы. У больных II группы индексы СМ всех ритмов почти одинаковы, что указывает на низкоамплитудную дизритмию без выраженного доминирующего ритма. У больных III группы, как и у I, превалирует альфа-спектр. Однако у больных этой группы выше, чем у больных остальных групп индекс медленноволновой активности тета- и дельта-диапазонов с акцентом в правом полушарии.

Анализ узкополосных (по 1 Гц) составляющих СМ альфа ритма обнаружил доминирование у больных I группы полосы 10–11 Гц, затем следовала полоса 9–10 Гц, то есть структура альфа-ритма была изменена в направлении высокочастотной составляющей, отражающей усиление функционального напряжения корковых структур (рис. 3).

Для больных II группы более выражен оказался диапазон 9–10 Гц, свидетельствующий об оптимизации функциональной активности коры, но все диапазоны структуры альфа-ритма малы. Структура альфа-ритма у больных III группы также указывала на доминирование оптимальной частоты 9–10 Гц. Однако при этом низкочастотные составляющие ритма 8–9 Гц и, особенно, 7-8 Гц очень высоки, что указывало на снижение функциональной активности корковых структур.

Действие разовой дозы нооклерина во всех трех группах вызывало изменения СМ всех диапазонов ЭЭГ, которые характеризовались статистически достоверным увеличением бета-1 и тета-диапазонов, диффузным снижением во всех отведениях с акцентом в правой височной области дельта-ритма ($p < 0,05$). Изменения структуры альфа-ритма под влиянием разовой дозы препарата, в каждой из анализируемых групп, так же имели свои особенности. У больных I группы в левом полушарии выявлено диффузное усиление всех частотных полос, в то время, как в правом полушарии более значительная динамика касалась частоты 8–9 и 10–11 Гц. У больных II группы

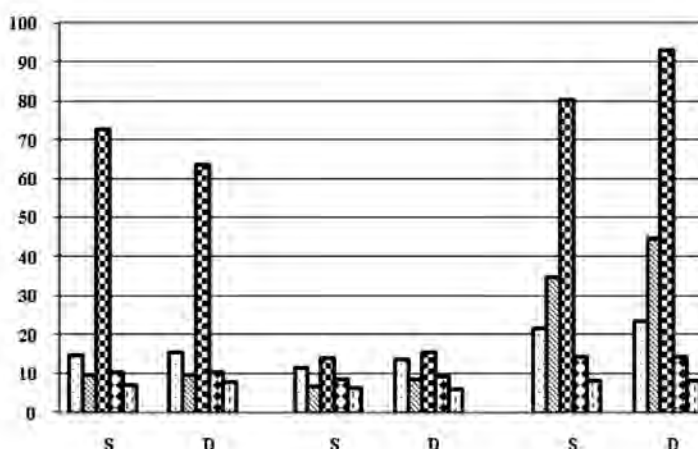


Рис. 2. Средние значения спектральной мощности ЭЭГ (в mV^2) у больных эпилепсией в стадии ремиссии припадков (S – левое полушарие, D – правое полушарие, семейства гистограмм – последовательно дельта-, тета-, альфа-, бета-1, бета-2 ритм I, II, III группы больных).

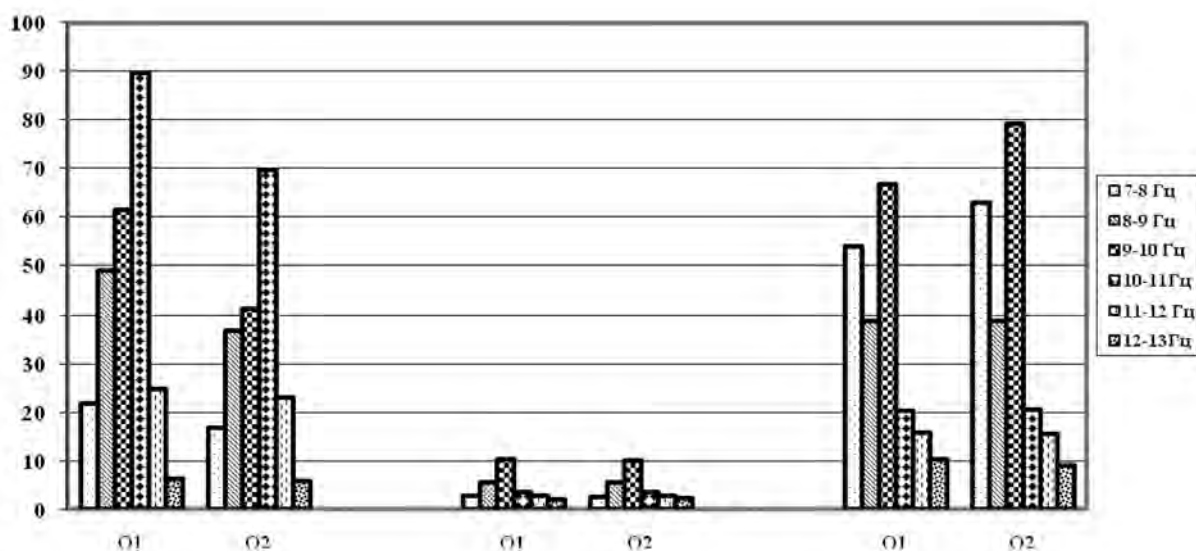


Рис. 3. Структура альфа ритма фоновой ЭЭГ в затылочных областях левой и правой гемисфер (O1 и O2) у больных эпилепсией в стадии ремиссии припадков (семейства гистограмм – последовательно полосы 7–8 Гц; 8–9 Гц; 9–10 Гц; 10–11 Гц; 11–12 Гц; 12–13 Гц I, II, III группы больных)

возрастала преимущественно 9–10 Гц полоса. У больных III группы увеличивалась самая низкая частота 7–8 Гц, особенно в правом полушарии, но снижалась оптимальная 9–10 Гц полоса.

К 14 дню терапии исследуемым препаратом у всех испытуемых соотношения между показателями фоновой ЭЭГ и реакциями ЭЭГ на терапию носили однотипный характер. Отмечалось статистически достоверное уменьшение СМ средне частотного альфа-ритма в обоих полушариях. Данные фармакоэлектроэнцефалографии связывают такую направленность с наличием у препарата тимолептических свойств [2, 8]. Наблюдалось превалирование замедленного альфа-ритма над ускоренным в левом полушарии, в то время как в правом полушарии картина была диаметрально противоположной и характеризовалась нарастанием высокочастотного альфа-ритма, что указывало на большую функциональную активность правого полушария. Отмечалось усиление суммарной мощности бета-1 и бета-2 ритмов в лобной зоне слева и снижение тета-ритма с пиком в правой лобной области, что, в свою очередь, свидетельствовало об активации лобных отделов головного мозга и являлось отражением активирующего эффекта препарата. Такой вывод подтверждают данные клинкопсихопатологического исследования, поскольку было показано, что к 14 дню терапии статистически достоверно ($p < 0,01$) уменьшилась выраженность астенических расстройств [10].

После 4 недель приема препарата динамика ЭЭГ больных различалась в зависимости от фона до начала терапии. Различия проявлялись диффузно, затрагивая многие корковые зоны мозга. У больных I группы наблюдалось достоверно значимое увеличение СМ альфа-ритма во всех зонах. В затылочных областях СМ альфа-активности была значительно

больше ($120,6 \text{ мкВ}^2$ слева и $97,1 \text{ мкВ}^2$ справа), чем в передних корковых зонах – в лобных отведениях $11,6 \text{ мкВ}^2$ и $13,6 \text{ мкВ}^2$ (слева и справа). Существенное приращение альфа-ритма было зарегистрировано и в теменных областях, особенно правого полушария ($65,1 \text{ мкВ}^2$). В центральных областях приращение альфа-ритма составило $31,4 \text{ мкВ}^2$ слева и $39,5 \text{ мкВ}^2$ справа. % СМ альфа-ритма менялся мало. Наибольшее усиление показателя, хотя и не достигающее статистически значимых значений, отмечалось в височных областях.

Аналогичная динамика выявлена при анализе спектральной амплитуды альфа-ритма. Средняя частота в большинстве областей снизилась – в затылочных областях на $0,13$ – $0,12$ Гц. Анализ медленноволнового спектра дельта- и тета-диапазонов также выявил увеличение СМ ритмов, но значительно меньшее, чем альфа-диапазона. Усиление дельта-ритма наблюдалось диффузно во всех отведениях, но наиболее значительно – в правой задневисочной зоне. В затылочных областях усиление дельта-ритма происходило в большей степени также в правом полушарии. При этом отмечалось снижение средней частоты в большинстве областей до $0,11$ Гц. Усиление СМ дельта-активности не сопровождалось значительным изменением % СМ во всех областях. Такого же типа была динамика тета-ритма. К 30 дню терапии деанол ацеглуматом было отмечено усиление абсолютной СМ. Усиление носило диффузный характер: абсолютная СМ увеличивалась на $5,8$ – $1,2 \text{ мкВ}^2$, при этом % составляющая снижалась на $2,6$ – $0,54\%$. Была отмечена тенденция к увеличению средней частоты тета-ритма. Изменения быстро волновой активности, как и медленноволнового спектра, было менее выражено, чем альфа диапазона. Во всех областях отмечалось усиление бета-1 поддиапазона, но эти изменения были

значительно меньше, чем абсолютная СМ альфа-ритма (на 11,2–1,4 мкВ²). Бета-2 поддиапазон не имел однонаправленной динамики, его показатели колебались от –4,8 до +3,8 мкВ². Такое незначительное изменение не вызывало достоверных изменений % составляющей как бета-1, так и бета-2 диапазонов.

У больных II группы к 30 дню терапии деанол ацеглуматом динамика изменений структуры ЭЭГ была значительно меньше, чем у больных I группы. Разность между значениями параметров после терапии с фоновой активностью показывает, что ни один из ритмов ЭЭГ значительно не менялся. Абсолютная СМ альфа ритма увеличилась в затылочных областях на 3,4 мкВ² и 6,1 мкВ² (слева и справа, соответственно), в остальных областях альфа-ритм или не менялся, или отмечалось его незначительное снижение. Динамика дельта- и тета-диапазонов имела малые модули изменений. Быстроволновой спектр бета-1 диапазона увеличивался во всех областях, но абсолютная СМ приращения его была мала – от 0,32 мкВ² до 3,3 мкВ².

У больных III группы под влиянием деанол ацеглумата также обнаруживалось значительно меньше

изменений ЭЭГ, чем у больных I группы. Основные особенности перестройки касались альфа-диапазона. Так, во всех областях (кроме правой затылочной зоны) отмечалось увеличение в пределах 0,91–16,8 мкВ² абсолютной СМ альфа-ритма. Изменения % составляющей этого ритма не носило однонаправленного характера. Немного усиливался тета-диапазон. СМ тета-ритма возрастала в передне-височной, средне-височной и задне-височной областях преимущественно левого полушария на 12,8 мкВ², 18,1 мкВ² и 10,5 мкВ², соответственно.

Усредненные значения величины приращения мощности биопотенциалов у больных трех групп наблюдений под влиянием деанол ацеглумата (нооклерина) представлены в табл. 1.

Особенности динамики ЭЭГ в каждой из анализируемых групп очевидны: у больных I группы доминируют изменения в виде статистически достоверного ($p < 0,05$) усиления альфа-диапазона, у больных II группы спектры частот мало меняются, у больных III группы зафиксировано увеличение альфа- и тета-диапазонов.

Разность ЭЭГ параметров (препарат – фон) у больных эпилепсией на стадии ремиссии припадков

Диапазоны ЭЭГ Средняя Величина приращения СМ	I группа		II группа		III группа	
	Передние отделы коры	Задние отделы коры	Передние отделы коры	Задние отделы коры	Передние отделы коры	Задние отделы коры
Дельта	2,5±0,9	4,1±0,2*	-2,8±1,3	-0,5±0,2	3,8±1,4	6,5±0,9
Тета	1,2±0,6	3,3±0,4*	-1,6±0,7	-0,2±0,1	7,8±2,7	6,3±0,02
Альфа	20,3±7,6	108,9±12,1*#	2,1±0,9	4,8± 1,2*	11,8± 3,8	11,3±0,1
Бета	2,7±1,1	9,1±1,3*	2,1±0,8	1,5±0,7	2,6±0,5,5	-1,6± 0,7*

Примечания: # – достоверные различия показателей ЭЭГ диапазонов, $p < 0,05$; * – достоверные различия между передними и задними отделами коры, $p < 0,05$.

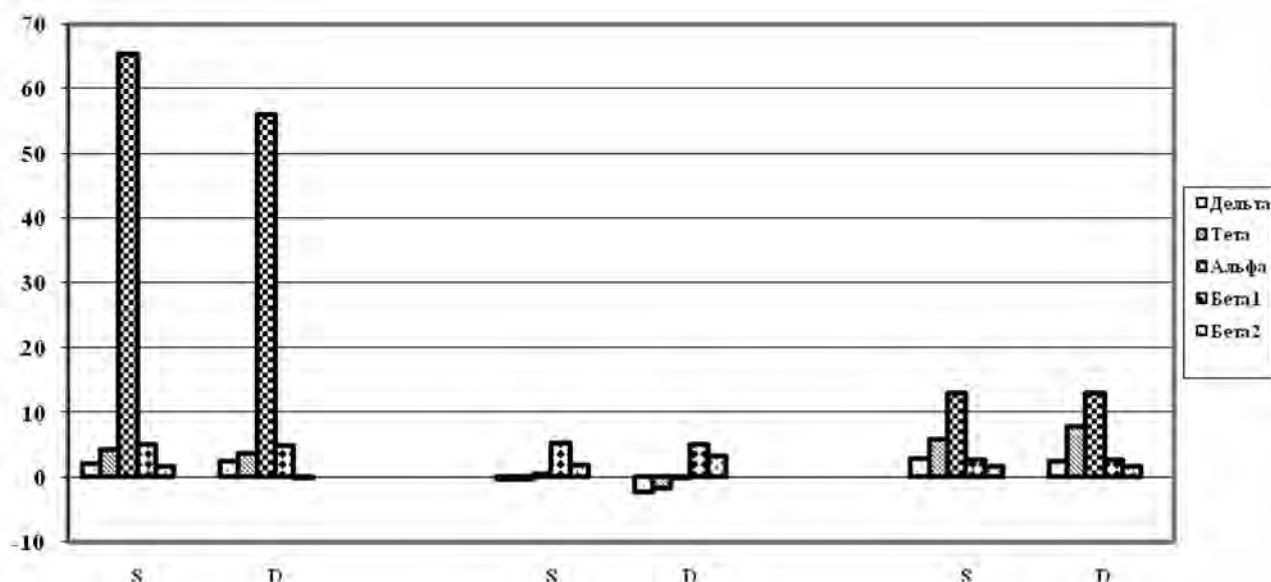


Рис. 4. Динамика средних значений спектральной мощности ритмов ЭЭГ (в мкВ²) у больных эпилепсией в стадии ремиссии припадков при лечении нооклерином (S – левое полушарие, D – правое полушарие, семейства гистограмм – последовательно дельта, тета-, альфа-, бета-1, бета-2 ритмы I, II, III группы больных)

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что нейрометаболический стимулятор – деанол ацеглумат (нооклерин) вызывает изменения структуры ЭЭГ всех частотных диапазонов, характер и степень выраженности которых существенно варьируют в зависимости от длительности лечения и особенностей фоновой активности. У больных I группы (условная «норма») отмечается значительное увеличение альфа-активности с акцентом в затылочных областях, что ведет к более выраженным зональным различиям по альфа-индексу, что свидетельствует об оптимизации деятельности мозга в состоянии активного бодрствования. У больных с десинхронизированным типом ЭЭГ (II группа) вектор изменений направлен, преимущественно, в сторону увеличения индекса бета-ритма и небольшого усиления альфа-диапазона в затылочных зонах, что, в целом, свидетельствует о тенденции к нормализации структуры ЭЭГ. У боль-

ных III группы (высокоамплитудная дизритмия с разрядными и локальными изменениями на ЭЭГ), наряду с усилением альфа-ритма, под влиянием деанол ацеглумата происходит уменьшение разрядной активности, увеличение медленноволновой активности тета-диапазона, что может быть расценено как анти-эпилептический эффект, возможно за счет близости химической структуры препарата к естественному метаболиту головного мозга ГАМК. Данный феномен требует дальнейшего изучения. Отмеченная динамика структуры ЭЭГ в виде усиления основного ритма подтверждает принадлежность препарата к классу нейрометаболических стимуляторов.

Следует отметить, что ни в одном случае, независимо от выделенных групп, препарат не снижал порога судорожной готовности и не приводил к срыву ремиссии, что указывает на отсутствие противопоказаний для назначения нооклерина больным эпилепсией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С. с соавт. Анализ зарубежных исследований ноотропных препаратов (на примере пирацетама) // Российский психиатрический журнал. 2001. №1. С. 46–54.
2. Бочкарев В.К., Панюшкина С.В. Количественная фармакоэлектроэнцефалография и ее значение для клинической психиатрии // Актуальные вопросы пограничной психиатрии. М., 1993. С. 326–332.
3. Глухарева Е.Ф., Петрухин А.С., Рогачева Т.А. Возрастной аспект пароксизмальных психических расстройств в дебюте эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 109, № 10. С. 9–13.
4. Казаковцев Б.А. Психические расстройства при эпилепсии. М., 1999. 415 с.
5. Ковалев Г.В., Музыченко А.П. Применение ноотропных средств в психиатрии и наркологии // Ноотропные средства. Волгоград, 1990. С. 217–294.
6. Краснов В.Н., Музыченко А.П. Новый нейрометаболический церебропротектор идебенон: перспективы применения в психиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. 2000. № 1. С. 61–63.
7. Краснов В.Н. Психоорганический синдром как предмет нейропсихиатрии // Доктор.ру. 2011. Т. 4. С. 34–42.
8. Краснослободцева Л.А., Рогачева Т.А., Мельникова Т.С., Лапин И.А. Динамика электроэнцефалографических параметров у больных с органическим поражением головного мозга под влиянием нейрометаболических стимуляторов // Психиатрия. 2008. № 1. С. 24–30.
9. Музыченко А.П. Ноотропные препараты в психиатрической практике // Труды VI-го Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 1999. С. 345–358.
10. Рогачева Т.А. Влияние нооклерина на функцию памяти и внимания у больных эпилепсией в ремиссии // Социальная и клиническая психиатрия. 2005. Т. 15, № 1. С. 65–68.
11. Рогачева Т.А., Мельникова Т.С., Тушмалова Н.А. и соавт. Мнестические расстройства при эпилепсии // Функциональная диагностика. 2010. № 4. С. 35–41.
12. Рогачева Т.А., Мельникова Т.С. Депрессивные расстройства у больных эпилепсией в период ремиссии // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112, Вып. 2. С. 86–90.
13. Рогачева Т.А., Краснослободцева Л.А. Пантогам-актав при коррекции психических нарушений у больных эпилепсией различной этиологии // Доктор.ру. 2011. № 4. С. 56–60.
14. Рогачева Т.А., Краснослободцева Л.А. Дифференцированный подход к применению ноотропной терапии при лечении больных с органическим поражением головного мозга различного генеза // Психическое здоровье. 2013. № 12. С. 34–39.
15. Perrine K., Kiolbasa T. Cognitive deficits in epilepsy and contribution to psychopathology // Neurology. 1999. Vol. 53, Suppl. 2. S. 39–48.
16. Schmitz B. Depressive disorders in Epilepsy / M. Trimble, B. Schmitz (Eds.). Guildford: CLARIUS PRESS LTD, 2002. P. 19–34.

ДИНАМИКА ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ НООТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

Т.А. Рогачева, Т.С. Мельникова

В статье приведены данные, отражающие динамику ЭЭГ параметров под влиянием ноотропа – деанол ацеглумата (нооклерина) у 53 больных эпилепсией на стадии ремиссии припадков. Показано, что препарат вызывает изменения структуры ЭЭГ разных частотных диапазонов, характер и степень выраженности которых существенно варьи-

руют в зависимости от длительности лечения и особенностей фоновой активности. Отмечено отсутствие противопоказаний для назначения данного фармакологического средства больным эпилепсией с целью коррекции когнитивных и астенических расстройств.

Ключевые слова: ЭЭГ, эпилепсия, ноотропы, нооклерин.

ALTERATIONS IN EEG PARAMETERS IN EPILEPTICS DUE TO EFFECTS OF NOOTROPIC MEDICATION

T.A. Rogachyova, T.S. Melnikova

The authors report alterations in EEG parameters in 53 epileptics in the stage of remission treated with nootropic drug deanol aceglumat (nooklerin). This medication seems to produce changes in EEG structure of different frequency ranges that varied depending on duration of treatment and

characteristics of background activity. The authors emphasize the absence of contraindications for prescribing this medication for epileptic patients with the aim to correct cognitive and asthenic disorders.

Key words: EEG, epilepsy, nootropic drugs, nooklerin.

Рогачева Татьяна Анатольевна – доктор медицинских наук, заведующая отделением экзогенно-органических расстройств и эпилепсии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиал ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России; e-mail: 32316@mail.ru
Мельникова Татьяна Сергеевна – доктор биологических наук, руководитель отдела нейрофизиологии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиал ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России; e-mail: TMEL777@rambler.ru